

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-247565

(P2001-247565A)

(43)公開日 平成13年9月11日 (2001.9.11)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
 C 07 D 401/12  
 A 61 K 31/475  
 31/496  
 31/5355  
 31/5377

識別記号

F I  
 C 07 D 401/12  
 A 61 K 31/475  
 31/496  
 31/5355  
 31/5377

△→コ-ト<sup>\*</sup> (参考)

審査請求有 請求項の数10 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-61661(P2001-61661)  
 (22)出願日 平成13年3月6日(2001.3.6)  
 (31)優先権主張番号 6 0 / 1 8 7 6 0 5  
 (32)優先日 平成12年3月7日(2000.3.7)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 397067152  
 ファイザー・プロダクツ・インク  
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市  
 イースタン・ポイント・ロード  
 (72)発明者 ジョイス・アン・サトクリフ  
 アメリカ合衆国コネチカット州06340、グ  
 ロトン、イースタン・ポイント・ロード、  
 ファイザー・グローバル・リサーチ・アン  
 ド・ディベロブメント  
 (74)代理人 100089705  
 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

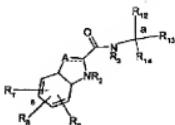
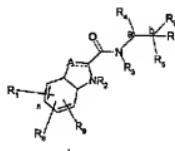
(54)【発明の名称】 感染症を処置するためのヘテロアリール置換されたN-(インドール-2-カルボニル)-アミド類の使用

(57)【要約】

【課題】 感染症、例えば、細菌性、真菌性、寄生生物性またはウイルス性感染症を治療または予防するための方法および医薬組成物を提供することである。

【解決手段】 本明細書で定義する式Iまたは1A:

【化1】

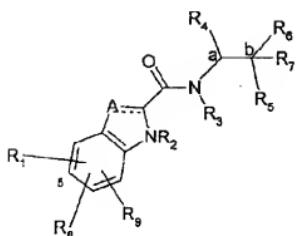


で表されるるグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を含有する医薬組成物を、上記感染症を治療するために、哺乳動物に投与する。

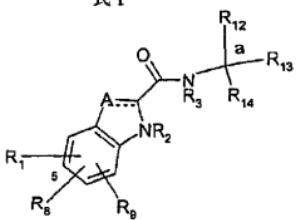
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iまたは式IA:

【化1】



式I



式IA

[式中、点線 (---) は、任意の結合であり； Aは、点線 (---) が結合である時に、 $-C(H)=$ ；  $-C(C_1-C_4)$  アルキル = または  $-C(\text{ハロ})=$  であります； Aは、点線 (---) が結合でない時に、メチレンまたは  $-CH(C_1-C_4)$  アルキル = であります；  $R_1, R_8$  または  $R_9$  は、各々、独立に、H； ハロ； 4-，6-もししくは7-ニトロ； シアノ；  $(C_1-C_4)$  アルキル；  $(C_1-C_4)$  アルコキシ； フルオロメチル； フルオロメチルまたはトリフォラオメチルであります；  $R_2$  は、H であります；  $R_3$  は、H または  $(C_1-C_6)$  アルキルであります；  $R_4$  は、H； メチル； エチル； n-ブロピル； ヒドロキシ  $(C_1-C_3)$  アルキル；  $(C_1-C_3)$  アルコキシ  $(C_1-C_3)$  アルキル； フェニル  $(C_1-C_4)$  アルキル； フェニルヒドロキシ  $(C_1-C_4)$  アルキル； フェニル  $(C_1-C_4)$  アルコキシ  $(C_1-C_4)$  アルキル； チエニ-2-もししくは-3-イル  $(C_1-C_4)$  アルキルまたはフル-2-もししくは-3-イル  $(C_1-C_4)$  アルキルであります； 前記  $R_4$  複合体は、炭素上を、H； ハロ；  $(C_1-C_4)$  アルキル；  $(C_1-C_4)$  アルコキシ； トリフォラオメチル； ヒドロキシ； アミノまたはシアノで、独立に、---、二または三-置換されているか； または、 $R_4$  は、ビリド-2-， -3-もししくは-4-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； チアゾール-2-， -4-もししくは

-5-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； イミダゾール-1-， -2-， -4-もししくは-5-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； ピロール-2-もししくは-3-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； オキサゾール-2-， -4-もししくは-5-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； ピラゾール-3-， -4-もししくは-5-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； イソオキサゾール-3-， -4-もししくは-5-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； イソチアゾール-3-， -4-もししくは-5-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； ピリジン-2-， -4-， -5-もししくは-6-イル  $(C_1-C_4)$  アルキル； ピラジン-2-もししくは-3-イル  $(C_1-C_4)$  アルキルまたは1, 3, 5-トリアジン-2-イル  $(C_1-C_4)$  アルキルであります； 前記  $R_4$  複合体は、所望により、ハロ； トリフォラオメチル；  $(C_1-C_4)$  アルキル；  $(C_1-C_4)$  アルコキシ； アミノまたはヒドロキシで、独立に、---または二-置換されており、前記---または二-置換基は、炭素に結合されており；  $R_5$  は、H； ヒドロキシ； フッ素；  $(C_1-C_6)$  アルキル；  $(C_1-C_6)$  アルコキシ；  $(C_1-C_6)$  アルカノイル； アミノ  $(C_1-C_4)$  アルコキシ； モノ-N-もししくはジ-N, N- $(C_1-C_4)$  アルキルアミノ  $(C_1-C_4)$  アルコキシ； カルボキシ  $(C_1-C_4)$  アルコキシ；  $(C_1-C_6)$  アルコキシカルボニル  $(C_1-C_4)$  アルコキシ； ベンジルオキシカルボニル  $(C_1-C_4)$  アルコキシまたはカルボニルオキシであります； 前記カルボニルオキシは、フェニル； チアゾリル； イミダゾリル； 1-H-インドリル； フリル； ピロリル； オキサツリル； ピラツリル； イソオキサツリル； イソチアツリル； ピリダジニル； ピリミジニル； ピラジニルまたは1, 3, 5-トリアジニルと炭素-炭素結合し、前記  $R_6$  複合体は、所望により、ハロ；  $(C_1-C_4)$  アルキル；  $(C_1-C_4)$  アルコキシ； ヒドロキシ； アミノまたはトリフォラオメチルで---置換されており、前記---置換基は、炭素に結合されており；  $R_7$  は、H； フッ素または  $(C_1-C_6)$  アルキルであるか； または、 $R_6$  および  $R_7$  は、相互に合さって、オキソであってもよき；  $R_8$  は、C(O)R<sub>10</sub> であります； R<sub>10</sub> は、ピペラジン-1-イル； 4- $(C_1-C_4)$  アルキルピペラジン-1-イル； 4-ホルミルピペラジン-1-イル； モルホリノ； チオモルホリノ； 1-オキソチオモルホリノ； 1, 1-ジオキソチオモルホリノ； チアゾリジン-3-イル； 1-オキソチアゾリジン-3-イル； 1, 1-ジオキソチアゾリジン-3-イル； 2- $(C_1-C_6)$  アルコキシカルボニルピロリジン-1-イル； オキサツリジン-3-イルまたは2(R)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルであるか； または、R<sub>10</sub> は、3-および/または4----または二-置換されたオキサツリジン-2-イル； 2-, 4-, および/または5----置換または二-置換されたオキサツリ

ジン-3-イル；2-, 4-, および／または5-または2-置換されたチアゾリジン-3-イル；2-, 4-, および／または5-または2-置換された1-オキソチアゾリジン-3-イル；2-, 4-, および／または5-または2-置換された1, 1-オキソチアゾリジン-3-イル；3-および／または4-, 1-または2-置換されたビロリジン-1-イル；3-, 4-および／または5-, 1-, 2-または3-置換されたビペリジン-1-イル；3-, 4-, および／または5-または2-置換されたビラゾリジン-1-イル；4-および／または5-, 1-または3-置換されたビペラジン-1-イル；4-および／または5-, 1-または2-置換されたビペラジン-1-イル；4-および／または5-, 1-または2-置換されたイソオキサゾリジン-2-イル；4-および／または5-, 1-または2-置換されたイソチアゾリジン-2-イルであり；前記R<sub>10</sub>置換基は、独立に、H；ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；ヒドロキシ；アミノ；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ；ホルミル；オキソ；ヒドロキシイミノ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキシカルボキシ；カルボキシ；カルバモイル；モノ-Nまたはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルバモイル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシイミノ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシテキストキ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル；カルボキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり；R<sub>12</sub>は、H；メチル；エチル；n-ブロピル；ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；フェニルヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；(フェニル)；((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；チエン-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたはフル-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり；前記R<sub>4</sub>環は、炭素上で、H；ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アミノ；シアノまたは4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルで、独立に、1-、2-または3-置換されているか；または、R<sub>12</sub>は、ビリド-2-, -3-もしくは-4-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；チアゾール-2-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；イミダゾール-2-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；ビロール-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；オキサゾール-2-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；チアゾリジン-3-イル；イソオキサゾール-3-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；イソチアゾール-3-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；ビラゾリジン-3-もしくは-1-

4-イル- ( $C_1-C_4$ ) アルキル；ピリミジン-2-イル；  
 -4-, -5-もしくは-6-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル；ピラジン-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル；  
 1, 3, 5-トリアジン-2-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキルまたはインドール-2- ( $C_1-C_4$ ) アルキル；前記R<sub>12</sub>はテロ環は、所望により、ハロ；トリフルオロメチル； ( $C_1-C_4$ ) アルキル； ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ；アミノ；ヒドロキシまたはシアノで、独立に、-、-または二置換されており、前記置換基は、炭素に結合されているか；または、  
 R<sub>12</sub>は、R<sub>11</sub>-カルボニルオキシメチルであり；前記R<sub>11</sub>は、フェニル；チアゾリル；イミダゾリル；1H-イソindleリル；フリル；ビロリル；オキサゾリル；ピラゾリル；イソオキサゾリル；イソチアゾリル；ピリジル；ピリダジンリル；ピリミジンル；ピラジンまたは1, 3, 5-トリアジニル；前記R<sub>11</sub>環は、所望により、ハロ；アミノ；ヒドロキシ； ( $C_1-C_4$ ) アルキル； ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたはトリフルオロメチルで、独立に、-、-または二置換されており、前記-または二置換基は、炭素に結合されており；R<sub>13</sub>は、H；メチル；エチル；n-ブロピル；ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチル；R<sub>14</sub> C (O) R<sub>15</sub> であり；R<sub>15</sub>は、モルホリノ；オモルホリノ；1-オキソチオモルホリノ；1, 1-ジオキソチオモルホリノ；チアゾリジン-3-イル；1-オキソチアゾリジン-3-イル；1, 1-ジオキソチアゾリジン-3-イル；ビロリジン-1-イル；ピバジン-1-イル；ピペラジン-1-イル；ピペラジン-4-イル；アゼチジン-1-イル；1, 2-オキサジナン-2-イル；ピラソリジン-1-イル；イソオキサゾリジン-2-イル；イソチアゾリジン-2-イル；1, 2-オキサアゼチジン-2-イル；オキサゾリジン-3-イル；3, 4-ジヒドロキサゾリノン-2-イル；1, 3-ジヒドロ-2H-キノリノ-1-イル；2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] オキサジン-4-イル；2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] -チアジン-4-イル；3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサジン-1-イル；3, 4-ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサジン-1-イル；1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 2] オキサジン-3-イル；3, 4-ジヒドロベンゾ [e] [1, 2] -オキサジン-2-イル；3H-ベンゾ [d] イソオキサゾール-2-イル；3H-ベンゾ [c] イソオキサゾール-1-イルまたはアゼベニ-1-イル；前記R<sub>15</sub>環は、所望により、ハロ； ( $C_1-C_5$ ) アルキル； ( $C_1-C_5$ ) アルコキシ；ヒドロキシ；アミノ；モノ-N-もしくはジ-N, N- ( $C_1-C_5$ ) アルキルカルボイル； ( $C_1-C_6$ ) アルコキシ； ( $C_1-C_6$ ) アルコキシ； ( $C_1-C_6$ ) アルコ

キシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル；(C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>) アルコキシカルボニル (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシカルボニルアミノ；カルボキシ (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキル；カルバモイル (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキル；モノ—N—もしくはジ—N, N—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキル；カルバモイル (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキル；ヒドロキシ (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；アミノ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；モノ—N—もしくはジ—N, N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；オキソ；ヒドロキシイミノまたは (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシイミノ；独立に、—、—または二—置換されており；ほんの2つの置換基は、オキソ；ヒドロキシイミノまたは (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシイミノから選択され、オキソ；ヒドロキシイミノまたは (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシイミノは、非芳香族性炭素上にあり；前記R<sub>15</sub>環は、所望により、さらに、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキルまたはハロで、独立に、—または二—置換されている。] で表される化合物；および、その薬学的に許容可能な塩類およびプロドラッグの有効な量を投与することを含む哺乳動物における感染症を処置する方法。

【請求項2】 前記感染症が、細胞性、真菌性、寄生生物性またはウイルス性感染症であり、化合物が、

R<sub>1</sub>が、5—H、5—ハロ、5—メチルまたは5—シアノであり；R<sub>6</sub>およびR<sub>9</sub>が、各々、独立に、Hまたはハロであり；Aが、—C (H) =であり；R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、Hであり；R<sub>4</sub>が、フェニル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキルであり；前記フェニル基が、Hまたはハロで、独立に、—、—または三—置換されているか、または、H；ハロ；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシ；トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アミノまたはシアノで、独立に、—または二—置換されているか；または、

R<sub>4</sub>が、チエニ—2—もしくは—3—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；ビドリ—2—，—3—もしくは—4—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；チアゾール—2—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；イミダゾール—1—，—2—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；フル—2—もしくは—3—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；ピロール—2—もしくは—3—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；オキサゾール—2—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；ピラゾール—3—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；イソオキサゾール—3—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；前記R<sub>4</sub>ヘテロ環が、所望により、ハロ；トリフルオロメチル；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；アミノまたはヒドロキシで、独立に、—または二—置換され、前記—または二—置換基が炭素に結合されており；R<sub>6</sub>が、フッ素；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシン；アミノ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；モノ—N—もしくはジ—N, N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；カルボキシ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；

1に記載の方法。

【請求項3】 aと標識された炭素原子が、(S) 立体化学を有し；bと標識された炭素原子が、(R) 立体化学を有し；R<sub>4</sub>が、フェニル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；チエニ—2—イル— (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；チエニ—3—イル— (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；フル—2—イル— (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキルまたはフル—3—イル— (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキルであり；前記環が、Hまたはフッ素で、独立に、—または二—置換されており；R<sub>10</sub>が、モルホリノ；4—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキルペラジン—1—イル；3—置換されたアゼチジン—1—イル；3—および／または4—，—または二—置換されたビロジン—1—イル；4—および／または5—，—または二—置換されたイソオキサゾリジン—2—イル；4—および／または5—，—または二—置換された1，2—オキサジナン—2—イルであり；前記置換基が、各々、独立に、H；ハロ；ヒドロキシ；アミノ；モノ—N—もしくはジ—N, N—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキルアミノ；オキソ；ヒドロキシイミノまたはアルコキシである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 化合物が、式Iで表され；かつ、

式中、R<sub>1</sub>が、H；ハロ；メチルまたはシアノであり；R<sub>6</sub>およびR<sub>9</sub>が、各々、独立に、Hまたはハロであり；Aが、—C (H) =であり；R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、Hであり；R<sub>4</sub>が、フェニル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキルであり；前記フェニル基が、Hまたはハロで、独立に、—、—または三—置換されているか、または、H；R<sub>5</sub>が、Hであり；R<sub>7</sub>が、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アミノまたはシアノで、独立に、—または二—置換されているか；または、R<sub>4</sub>が、チエニ—2—もしくは—3—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；ビドリ—2—，—3—もしくは—4—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；チアゾール—2—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；イミダゾール—1—，—2—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；フル—2—もしくは—3—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；ピロール—2—もしくは—3—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；ビロール—2—もしくは—3—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；オキサゾール—2—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；ピラゾール—3—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；イソオキサゾール—3—，—4—もしくは—5—イル (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>) アルキル；前記R<sub>4</sub>ヘテロ環が、所望により、ハロ；トリフルオロメチル；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；アミノまたはヒドロキシで、独立に、—または二—置換され、前記—または二—置換基が炭素に結合されており；R<sub>6</sub>が、フッ素；(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシン；アミノ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；モノ—N—もしくはジ—N, N—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；カルボキシ (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルコキシン；(C<sub>1</sub>—

$C_5$ ) アルコキシカルボニル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; ベンジルオキシカルボニル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシであり;  $R_7$  が、H; フッ素または ( $C_1-C_6$ ) アルキルである。請求項1に記載の方法。

【請求項5】 前記化合物が、5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペニジル-(2R)-ヒドロキシ-3-(4-メチルビペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル] -アミド塩酸塩；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペニジル-(2R)-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル] -アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペニジル-(2R)-ヒドロキシ-3-イソオキサジリジン-2-イル-3-オキソ-プロピル] -アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペニジル-(2R)-ヒドロキシ-3-[1, 2]オキサジナン-2-イル-3-オキソ-プロピル] -アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペニジル-(2R)-ヒドロキシ-3-オキソ-プロピル] -アミド；および、5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペニジル-(2R)-ヒドロキシ-3-(3S, 4S)-ジヒドロキシビロジン-1-イル] -(2R)-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシビロジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル] -アミド；および、5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペニジル-(2R)-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロピル] -アミドからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 前記感染症が、細菌性、真菌性、寄生生物性またはウイルス性感染症であり；化合物が、式IAで表され：かつ。

式中、 $R_1$ が、5-H；5-ハロ；5-メチル；5-シアノまたは5-トリフルオロメチルであり； $R_8$ および $R_9$ が、各々、独立に、Hまたはハロであり；Aが、-C(H)=であり； $R_2$ および $R_3$ が、Hであり；R<sub>12</sub>が、H、メチル；フェニル( $C_6-C_6$ )アルキルであり；前記フェニル基が、H；ハロ；( $C_1-C_4$ )アルキル；( $C_1-C_4$ )アルコキシ；トリフルオロメチル；ビドロキシ；アミノまたはシアノで、独立に、—または二—置換されており；前記 $R_{12}$ 基は、所望により、ハロ、さらに一一置換されているか；または、R<sub>12</sub>が、チエニ-2-もしくは-3-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；ビリド-2-，-3-もしくは-4-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；チアゾール-2-，-4-もしくは-5-イル( $C_6-C_6$ )アルキル；イミダゾール-1-

2-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; フル-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; ピロール-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; オキサゾール-2-, -4-もしくは-5-イル- ( $C_1-C_2$ ) アルキル; ピラゾール-3-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; イソオキサゾール-3-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; イソチアゾール-3-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; ピリジン-3-もしくは-4-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; ピリミジン-2-, -4-, -5-もしくは-6-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル; ピラジン-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキルまたは1, 3, 5-トリアジン-2-イル ( $C_1-C_2$ ) アルキルである; 前記R<sub>12</sub>ヘテロ環が、所望により、ハロ; トリフルオロメチル; ( $C_1-C_4$ ) アルキル; ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; アミノまたはヒドロキシで、独立に、一一または二-置換され、前記一一または二-置換基が炭素に結合されており; R<sub>13</sub>が、Hである。請求項1に記載の方法。

-1-イル) -2-オキソーエチル] -アミド; 5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ベンジル-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソーエチル] -アミド; 5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ベンジル-2-(3-ヒドロキシイミノアゼチジン-1-イル)-2-オキソーエチル] -アミド; 5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ベンジル-2-(4-ヒドロキシイミノビペリジン-1-イル)-2-オキソーエチル] -アミド; および、5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [1-ベンジル-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソーエチル] アミドからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】 哺乳動物における感染症を処置するための医薬組成物であって、前記感染症を処置するために有効な量の式IまたはIAで表される化合物; または、その薬学的に許容可能な塗またはプロドラッグを薬学的に許容可能な担体と組合せて含む医薬組成物。

【請求項9】 哺乳動物におけるクラミジアニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) 感染症を処置する方法であって、前記感染症を処置するのに有効な量のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を投与することを含む方法。

【請求項10】 哺乳動物におけるクラミジアニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) 感染症を処置するための医薬組成物であって、前記感染症を処置するのに有効な量のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を薬学的に許容可能な担体と組合せて含む医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、感染症の処置におけるある種のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の使用に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】 組織におけるグリコーゲンリシスは、それによって、グリコーゲンを開裂させて、グルコース-1-ホスフェートを放出するが、グリコーゲンホスホリラーゼ(GP)によって触媒される。ヒトにおいて、この酵素の3つのイソフォーム(isoforms)、すなわち、肝臓イソフォーム(HLGP)、筋肉イソフォーム(HMG P)および腸イソフォーム(HBGP)が同定されている。これらイソフォームは、3つの別個の遺伝子生成物であり、80-83%のアミノ酸同一性を有する(C. B. Newgard, D. R. Littman, C. van Genderen, M. Smith, and R. J. Fletterick, J. Biol. Chem. 263:3850-3857, 1988)。グリコーゲンホスホリラーゼは、また、細胞中にも存在する。

【0003】 今日までに報告されているグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤としては、グルコースおよびグルコース類縁体が挙げられる(例えば、Martin, J. L. et al., Biochemistry 1991, 30, 10101)、カフェインおよびその他のプリン類縁体が挙げられる(例えば、Kasvinsky, P. J. et al., Biol. Chem. 1978, 253, 3343-3351 and 9102-9106)、このタイプの阻害剤は、Oikonomakos, N. G. et al., Protein Sci. 1999, 8, 1930-1945に記載されている。

【0004】 グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、良性糖尿病の処置に有用である。例えば、国際特許公開公報WO 96/39383およびWO 96/39385は、両方とも、1996年1月12日に公開され、糖尿病を処置するための置換されたN-(インドール-2-カルボニル)-アミド類および誘導体の使用を記載している。これら化合物は、また、アテローム性動脈硬化症、高インスリン血症、高コレステロール血症、高血圧、高脂血症の治療および心筋虚血損傷の予防に有用であると記載されている。

【0005】 米国特許5,952,322は、非心臓性虚血を伴う組織損傷を軽減するために、例えば、WO 96/39384およびWO 96/39385に記載されているもののようなグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の使用を記載している。

【0006】 1999年3月16日に発行された米国特許5,882,885は、中耳炎、結膜炎、肺炎、菌血症、膿膜炎、静脈洞炎、胸膜蓄膿症および心内膜炎の処置において有用なストレプトコッカルグリコーゲンホスホリラーゼのアンタゴニストおよびアゴニストに関する。

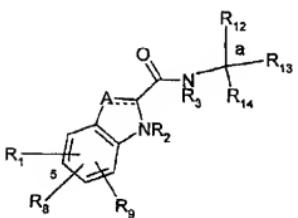
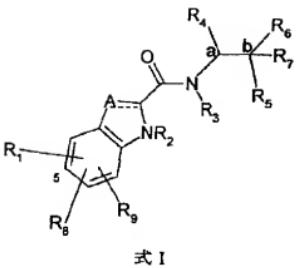
##### 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、感染症、例えば、細胞性、真菌性、寄生生物性またはウイルス性感染症を治療または予防する方法であって、前記感染症の治療および予防に有効な式Iまたは式IAで表される化合物の量を投与することを含む方法に係る。

【0008】 式Iまたは式IAで表される化合物は、構造式:

##### 【0009】

##### 【化2】



[式中、点線 (---) は、任意の結合であり；Aは、点線 (---) が結合である時に、 $-C(H)=$ ； $-C(C_1-C_4)$ アルキル = または  $-C(\text{ハロ})$  = であり；Aは、点線 (---) が結合でない時に、メチレンまたは  $-CH$  ( $C_1-C_4$ ) アルキル) 一であり； $R_1$ ,  $R_9$ または  $R_8$ は、各々、独立に、H; ハロ; 4-, 6-もしくは7-ニトロ; シアノ; ( $C_1-C_4$ ) アルキル; ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; フルオロメチル; ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであり； $R_2$ は、Hであり； $R_3$ は、Hまたは( $C_1-C_6$ ) アルキルであり； $R_4$ は、H; メチル; エチル; n-ブロピル; ヒドロキシ ( $C_1-C_3$ ) アルキル; ( $C_1-C_3$ ) アルコキシ ( $C_1-C_3$ ) アルキル; フェニル ( $C_1-C_4$ ) アルキル; フェニルヒドロキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル; フェニル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル; チエン-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキルまたはフル-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキルであり；前記  $R_4$ 環は、炭素上を、H; ハロ; ( $C_1-C_4$ ) アルキル; ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; トリフルオロメチル; ヒドロキシ; アミノまたはシアノで、独立に、一一、二-または三-置換されているか；または、 $R_4$ は、ビリド-2-, -3-もしくは-4-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル; チアゾール-2-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル; イミダゾール-1-, -2-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_4$ ) ア

ルキル; ピロール-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル; オキサゾール-2-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル; ピラゾール-3-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル; イソオキサゾール-3-, -4-もしくは-5-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキル; ピラジン-2-もしくは-3-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキルまたは1, 3-, 5-トリアジン-2-イル ( $C_1-C_4$ ) アルキルであり；前記  $R_4$ 環は、所望により、ハロ; トリフルオロメチル; ( $C_1-C_4$ ) アルキル; ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ；アミノまたはヒドロキシで、独立に、一一または二-置換されており、前記一または二-置換基は、炭素に結合されており； $R_5$ は、H; ヒドロキシ; フッ素; ( $C_1-C_6$ ) アルキル; ( $C_1-C_6$ ) アルコキシ; ( $C_1-C_6$ ) アルカノイル; アミノ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; モノ-N-もしくはジ-N, N-( $C_1-C_4$ ) アルキルアミノ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; カルボキシン; カルボキシ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; ( $C_1-C_6$ ) アルコキシカルボニル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたはカルボニルオキシであり；前記カルボニルオキシは、フェニル; チアゾリル; イミダゾリル; 1-H-インドリル; フリル; ピロリル; オキサゾリル; ピラゾリル; イソオキサゾリル; イソチアゾリル; ピラジニル; ピリミジニル; ピラジニルまたは1, 3-, 5-トリアジニルと炭素-炭素結合し、前記  $R_6$ 環は、所望により、ハロ; ( $C_1-C_4$ ) アルキル; ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ; ヒドロキシ; アミノまたはトリフルオロメチルで一置換されており、前記一置換基は、炭素に結合されており； $R_7$ は、H; フッ素または( $C_1-C_6$ ) アルキルであるか；または、 $R_6$ および  $R_7$ は、相互に合さって、オキソであってもよく； $R_6$ は、C (O)  $R_{10}$  であり； $R_{10}$ は、ビペラジン-1-イル; 4-( $C_1-C_4$ ) アルキルペペラジン-1-イル; 4-ホルミルペペラジン-1-イル; モルホリノ; チオモルホリノ; 1-オキソチオモルホリノ; 1, 1-ジオキソーチオモルホリノ; チアゾリジン-3-イル; 1-オキソーチアゾリジン-3-イル; 1, 1-ジオキソーチアゾリジン-3-イル; 2-( $C_1-C_6$ ) アルコキシカルボニルピリジン-1-イル; オキサゾリジン-3-イルまたは2-(R)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルであるか；または、 $R_{10}$ は、3-および/または4-または2-置換されたオキサゼチジン-2-イル; 2-, 4-, および/または5-または2-置換または2-置換されたオキサゾリジン-3-イル; 2-, 4-, および/または5-または2-置換されたチアゾリジン-3-イル; 2-, 4-, および/または5-または2-

置換された1-オキソチアゾリジン-3-イル；2-, 4-, および／または5-—または二-置換された1, 1-ジオキソチアゾリジン-3-イル；3-および／または4-, —または二-置換されたビロリジン-1-イル；3-, 4-および／または5-, —, 二-または三-置換されたビペリジン-1-イル；3-, 4-, および／または5-—, 二-または三-置換されたビペラジン-1-イル；3-置換されたアゼチジン-1-イル；4-および／または5-, —または二-置換された1, 2-オキサジナ-2-イル；3-および／または4-—または二-置換されたビラゾリジン-1-イル；4-および／または5-, —または二-置換されたイソオキサゾリジン-2-イル；4-および／または5-, —および／または二-置換されたイソチアゾリジン-2-イル；前記R<sub>10</sub>置換基は、独立に、H；ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)—アルキル；ヒドロキシ；アミノ；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルアミノ；ホルミル；オキソ；ヒドロキシイミノ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ；カルボキシ；カルバモイル；モノ-Nまたはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルカルバモイル；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシイミノ；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシメトキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシカルボニル；カルボキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルまたはヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル；R<sub>12</sub>は、H；メチル；エチル；n-ブロピル；ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル；フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；フェニルヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；(フェニル)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；チエン-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルまたはフル-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；前記R<sub>12</sub>は、炭素上を、H；ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ；トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アミノ；シアノまたは4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルで、独立に、—, 二-または三-置換されているか；または、R<sub>12</sub>は、ビリド-2-, -3-もしくは-4-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；チアゾール-2-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；イミダゾール-2-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；ビロール-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；オキサゾール-2-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；ビラゾール-3-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；イソオキサゾール-3-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；イソチアゾール-3-, -4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；ビリグジン-3-もしくは-4-イル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；ビリミジン-2-, -4-, -5-もしくは-6-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；ビラジン-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；1, 3,

5-トリアジン-2-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルまたはインドール-2-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；前記R<sub>12</sub>ヘテロ環は、所望により、ハロ；トリフルオロメチル；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ；アミノ；ヒドロキシまたはシアノで、独立に、—または二-置換されており、前記置換基は、炭素に結合されているか；または、R<sub>12</sub>は、R<sub>14</sub>-カルボニルオキシメチルであり；前記R<sub>11</sub>は、フェニル；チアゾール；イミダゾール；1H-インドリル；フリル；ビロリル；オキサゾリル；ビラゾリル；イソオキサゾリル；イソチアゾリル；ビリジル；ビリグジニル；ビリミジニル；ビラジニルまたは1, 3, 5-トリアジニル；前記R<sub>11</sub>環は、所望により、ハロ；アミノ；ヒドロキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシまたはトリフルオロメチルで、独立に、—または二-置換されており、前記—または二-置換基は、炭素に結合されており；R<sub>13</sub>は、H；メチル；エチル；n-ブロピル；ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチル；R<sub>14</sub>C(O)R<sub>15</sub>であり；R<sub>16</sub>は、モルホリノ；チオモルホリノ；1-オキソチオモルホリノ；1, 1-ジオキソチオモルホリノ；チアゾリジン-3-イル；1-オキソチアゾリジン-3-イル；1, 1-ジオキソチアゾリジン-3-イル；ビロリジン-1-イル；ビペリジン-1-イル；ビペラジン-4-イル；アゼチジン-1-イル；1, 2-オキサジナ-2-イル；ビラゾリジン-1-イル；イソオキサゾリジン-2-イル；イソチアゾリジン-2-イル；1, 2-オキサアゼチジン-2-イル；オキサゾリジン-3-イル；3, 4-ジヒドロキノリン-2-イル；1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル；3, 4-ジヒドロ-2H-キノリ-1-イル；2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]オキサジン-4-イル；2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]-チアジン-4-イル；3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-イル；3, 4-ジヒドロ-ベンゾ[c][1, 2]オキサジン-1-イル；1, 4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1, 2]オキサジン-3-イル；3, 4-ジヒドロ-ベンゾ[e][1, 2]オキサジン-2-イル；3H-ベンゾ[d]イソオキサゾール-2-イル；3H-ベンゾ[c]イソオキサゾール-1-イルまたはアゼバン-1-イルであり；前記R<sub>10</sub>環は、所望により、ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ；ヒドロキシ；アミノ；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルアミノ；ホルミル；カルボキシ；カルバモイル；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルカルバモイル；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシカルボニルアミノ；カルボキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル；カルバモイ

ル ( $C_1-C_6$ ) アルキル；モノ- $N$ -もししくはジ- $N$ ,  $N$ - ( $C_1-C_5$ ) アルキルカルバモイル ( $C_1-C_5$ ) アルキル；ヒドロキシ ( $C_1-C_5$ ) アルキル；( $C_1-C_4$ ) アルコキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル；アミノ ( $C_1-C_4$ ) アルキル；モノ- $N$ -もししくはジ- $N$ ,  $N$ - ( $C_1-C_4$ ) アルキルアミノ ( $C_1-C_4$ ) アルキル；オキソ；ヒドロキシミノまたは ( $C_1-C_6$ ) アルコキシミノで、独立に、 $-$ 、 $-$ または $-$ 置換されており；ほんの2つの置換基は、オキソ；ヒドロキシミノまたは ( $C_1-C_6$ ) アルコキシミノから選択され、オキソ；ヒドロキシミノまたは ( $C_1-C_6$ ) アルコキシミノは、非芳香族性炭素上にあり；前記  $R_{18}$  は、所望により、さらに、( $C_1-C_6$ ) アルキルまたはハローで、独立に、 $-$ または $-$ 置換されている。] を有する化合物；および、その薬学的に許容可能な塗類およびプロドラッグである。

【0010】式Iで表される好ましい化合物の群は、式中、 $R_1$ が、 $-H$ ； $-H$ ； $-$ メチルまたは $-$ シアノであり； $R_8$ および $R_9$ が、各々、独立に、 $H$ またはハローであり； $A$ が、 $-C(H)$  = あり； $R_2$ および $R_3$ が、 $H$ であり； $R_4$ が、フェニル ( $C_1-C_6$ ) アルキルであり；前記フェニル基が、 $H$ またはハローで、独立に、 $-$ 、 $-$ または $-$ 置換されているか、または、 $H$ ；ハロー；( $C_1-C_4$ ) アルキル；( $C_1-C_4$ ) アルコキシ；トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アミノまたはシアノで、独立に、 $-$ または $-$ 置換されているか；または、 $R_4$ が、チエニ- $2$ -もししくは $-3$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；ビリド- $2$ -， $-3$ -もししくは $-4$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；チアゾール- $2$ -， $-4$ -もししくは $-5$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；イミダゾール- $1$ -， $-2$ -， $-4$ -もししくは $-5$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；フル- $2$ -もししくは $-3$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；ビロール- $2$ -もししくは $-3$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；オキサゾール- $2$ -， $-4$ -もししくは $-5$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；ピラゾール- $3$ -， $-4$ -もししくは $-5$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；イソオキサゾール- $3$ -， $-4$ -もししくは $-5$ -イル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；前記  $R_4$  へテロ環が、所望により、ハロー；トリフルオロメチル；( $C_1-C_4$ ) アルキル；( $C_1-C_4$ ) アルコキシ；アミノまたはヒドロキシで、独立に、 $-$ または $-$ 置換され、前記 $-$ または $-$ 置換基が炭素に結合されており； $R_5$ が、ヒドロキシであり； $R_7$ が、 $H$ である；化合物からなる。

【0011】式Iで表される好ましい化合物の上記群のうち、特に好ましい化合物の第2の群は、aと標識された炭素原子が、(S)立體化学を有し；bと標識された炭素原子が、(R)立體化学を有し； $R_4$ が、フェニル ( $C_1-C_2$ ) アルキル；チエニ- $2$ -イル- ( $C_1-C_2$ ) アルキル；チエニ- $3$ -イル- ( $C_1-C_2$ ) アルキル；フル- $2$ -イル- ( $C_1-C_2$ ) アルキルまたはフ

ル- $3$ -イル- ( $C_1-C_2$ ) アルキルであり；前記環が、 $H$ またはフッ素で、独立に、 $-$ または $-$ 置換されており； $R_{10}$ が、モルホリノ； $4$ - ( $C_1-C_4$ ) アルキルビペラジン- $1$ -イル； $3$ -置換されたアゼチジン- $1$ -イル； $3$ -および/または $4$ -， $-$ または $-$ 置換されたビロリジン- $1$ -イル； $4$ -および/または $5$ -， $-$ または $-$ 置換されたイソオキサゾリジン- $2$ -イル； $4$ -および/または $5$ -， $-$ または $-$ 置換された $1$ , $2$ -オキサジナ- $2$ -イルであり；前記置換基が、各々、独立に、 $H$ ；ハロー；ヒドロキシ；アミノ；モノ- $N$ -もししくはジ- $N$ ,  $N$ - ( $C_1-C_6$ ) アルキルアミノ；オキソ；ヒドロキシミノまたはアルコキシである；化合物である。

【0012】特に好ましい化合物の上記群のうち、とりわけ好ましい化合物は： $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- (2R)-ヒドロキシ- $3$ - (4-メチルビペラジン- $1$ -イル)- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド塩酸塩； $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- (2R)-ヒドロキシ- $3$ - (3-ヒドロキシアゼチジン- $1$ -イル)- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド； $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- (2R)-ヒドロキシ- $3$ -イソオキサゾリジン- $2$ -イル- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド； $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- (2R)-ヒドロキシ- $3$ - [1, 2]-オキサジナ- $2$ -イル- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド； $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- (2R)-ヒドロキシ- $3$ - (3S)-ヒドロキシビロリジン- $1$ -イル]- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド； $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- $3$ - (3S, 4S)-ジヒドロキシビロリジン- $1$ -イル]- $(2R)$ -ヒドロキシ- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド； $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- $3$ - (c i s-3, 4-ジヒドロキシビロリジン- $1$ -イル]- $(2R)$ -ヒドロキシ- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド； $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- $3$ - (c i s-3, 4-ジヒドロキシビロリジン- $1$ -イル]- $(2R)$ -ヒドロキシ- $3$ -オキソ-プロピル]-アミド；および、 $5$ -クロロ- $1$ H-インドール- $2$ -カルボン酸 [(1S)-ベンジル- (2R)-ヒドロキシ- $3$ -モルホリノ- $4$ -イル- $3$ -オキソ-プロピル]-アミドである。

【0013】式Iで表されるとりわけ好ましい化合物の上記群のうちには、

a.  $R_1$ が、 $5$ -クロロであり； $R_8$ および $R_9$ が、 $H$ であり； $R_4$ が、ベンジルであり； $R_{10}$ が、 $4$ -メチルビペラジン- $1$ -イルである；

b.  $R_1$ が、 $5$ -クロロであり； $R_8$ および $R_9$ が、 $H$ であり； $R_4$ が、ベンジルであり； $R_{10}$ が、 $3$ -ヒドロキシアゼチジン- $1$ -イルである；

c.  $R_1$ が、5-クロロであり； $R_8$ および $R_9$ が、Hであり； $R_4$ が、ベンジルであり； $R_{10}$ が、イソオキサゾリジン-2-イルである。

d.  $R_1$ が、5-クロロであり； $R_8$ および $R_9$ が、Hであり； $R_4$ が、ベンジルであり； $R_{10}$ が、(1, 2)-オキサジナン-2-イルである。

e.,  $R_1$ が、5-クロロであり； $R_8$ および $R_9$ が、Hであり； $R_4$ が、ベンジルであり； $R_{10}$ が、3(S)-ヒドロキシピロリジン-1-イルである。

f. R<sub>1</sub>が、5—クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>4</sub>が、ベンジルであり；R<sub>10</sub>が、(3S, 4S)—ジヒドロキシピロリビン-1—イルである。

g.  $R_1$ が、5-クロロであり； $R_8$ および $R_9$ が、Hであり； $R_4$ が、ベンジルであり； $R_{10}$ が、c i s-

3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イルである; および、  
 h.  $R_1$ が、5-クロロであり;  $R_8$ および $R_9$ が、H であり;  $R_4$ が、ベンジルであり;  $R_{10}$ が、モルホリノである。化合物は右記の如き。

ある。既に何が付ける。」  
**[0014-4]**式で表される好みの化合物のもう1つの群は、R<sub>1</sub>が、H；ハロ；メチルまたはシアノであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、各々、独立に、Hまたはハロであり；Aが、-C(H)=；であり；R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が、Hであり；R<sub>4</sub>が、フェニル(C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり；前記フェニル基が、Hまたはハロで、独立に、-、二-または三-置換されているか、または、H；ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ；トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アミノまたはシアノで、独立に、-、または二-置換されているか、または、R<sub>4</sub>が、チエン-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；ビリド-2-，-3-もしくは-4-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；チアゾール-2-，-4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；イミダゾール-1-，-2-，-4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；フル-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；ピロール-2-もしくは-3-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；オキサゾール-2-，-4-もしくは-5-イル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；ピラゾール-3-，-4-もしくは-5-イル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；イソオキサゾール-3-，-4-もしくは-5-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルであり；前記R<sub>4</sub>ヘテロ環が、所望により、ハロ；トリフルオロメチル；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ；アミノまたはヒドロキシで、独立に、-、または二-置換され、前記一または二-置換基が炭素に結合されており；R<sub>5</sub>が、フッ素；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ；アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ；モノ-N-もしくはジ-N-,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ；カルボキシン(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ；カルボキシカルボン(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ；アルコキシカルボン(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ。

シ；ベンジルオキシカルボニル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシであり； $R_7$  が、H；フッ素または ( $C_1-C_6$ ) アルキルである；化合物である。

【0015】式1Aで表される好ましい化合物の群は、 $R_1$ が、5-H；5-ハロ；5-メチル；5-シアノまたは5-トリフルオロメチルである； $R_9$ および $R_{10}$ が、各々、独立に、Hまたはハロであり；Aが、-C(H)-であり； $R_2$ および $R_3$ が、Hであり； $R_{12}$ が、H；メチル；フェニル( $C_6-C_6$ )アルキル；前記フェニル基が、H；ハロ；( $C_1-C_4$ )アルキル；( $C_1-C_4$ )アルコキシ；トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アミノまたはシアノで、独立に、一または二-置換されており；前記 $R_{12}$ 基は、所望により、ハロで、さらに一-置換されているか；または、 $R_{12}$ が、チエニ-2-もしくは-3-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；ビリド-2-，-3-もしくは-4-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；チゾール-2-，-4-もしくは-5-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；イミダゾール-2-，-4-もしくは-5-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；フル-2-もしくは-3-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；ピロール-2-もしくは-3-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；オキサゾール-2-，-4-もしくは-5-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；ピラゾール-3-，-4-もしくは-5-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；イソオキサゾール-3-，-4-もしくは-5-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；イソチアゾール-3-，-4-もしくは-5-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；ビリジン-2-，-4-もしくは-6-イル( $C_1-C_2$ )アルキル；ピラジン-2-もしくは-3-イル( $C_1-C_2$ )アルキルまたは1,3,5-トリアジメチル-2-イル( $C_1-C_2$ )アルキルであり；前記 $R_{12}$ ヘテロ環が、所望により、ハロ；トリフルオロメチル；( $C_1-C_4$ )アルキル；( $C_1-C_4$ )アルコキシ；アミノまたはヒドロキシ；独立に、一または二-置換され、前記一または二-置換基が炭素に結合されており； $R_9$ が、Hである；化合物からなる。

【0016】式1Aで表される好みい化合物の上記群のうちには、R<sub>12</sub>が、H；フェニル（C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル；チエニル-2-もしくは-3-イル（C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル；フル-2-もしくは-3-イル（C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル；アリル；前記R<sub>12</sub>環が、Hまたはフッ素で、独立に、-または二置換されており；R<sub>15</sub>が、モルホリノ；オキソモルホリノ；1-オキソチオモルホリノ；1,1-ジオキソチオモルホリノ；チアゾリジン-3-イル；1-オキソチアゾリジン-3-イル；1,1-オキソチアゾリジン-3-イル；ピロリジン-1-イル；ビペリジン-1-イル；ビペラジン-1-イル；ビペラジン-4-イル；アゼチジン-1-イル；1,2-オキサジナ-2-イル；イソオキサジナ-2-イル；イソオキサジン-2-イル；イソチアゾリジン-2-イル。

ル；1, 2-オキサアゼチジン-2-イル；オキサゾリジン-3-イル；1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イルまたはアゼバン-1-イルであり；前記R<sub>15</sub>環が、所望により、ハロ；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；ヒドロキシ；アミノ；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ；ホルミル；カルボキシン；カルボモイル；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボモイル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル；ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；オキソ；ヒドロキシイミノまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシイミノで、独立に、一一、二-または三-置換されているが、ただし、R<sub>16</sub>ヘテロ環類：チアゾリジン-3-イル；ピロリジン-1-イル；ペリジン-1-イル；ビペラジン-1-イル；ビペラジン-4-イル；アゼチジン-1-イル；1, 2-オキサジナン-2-イル；イソオキサゾリジン-2-イルまたはオキサゾリジン-3-イルのみが、所望により、オキソ；ヒドロキシイミノまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコイシイミノで、二-置換されており；前記R<sub>15</sub>環が、所望により、さらに、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルで、独立に、一一または二-置換されている；とりわけ好ましい化合物の群が存在する。

【0017】とりわけ好ましい化合物の上記群のうちには、化合物：5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペンジル-2-(3-ヒドロキシミノ-ビロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [2-(c i s -3, 4-ジヒドロキシ-ビロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [2-(3S, 4S)-ジヒドロキシ-ビロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペンジル-2-(c i s -3, 4-ヒドロキシ-ビロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1, 1-ジオキソ-チアゾリジン-3-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (2-オキソ-2-チアゾリジン-3-イル-エチル)-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-4-(4-フルオロ-ペンジル)-2-(4-ヒドロキシ-ペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペンジル-2-(3RS)-ヒドロキシ-ペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [2-オキソ-2-(1RS)-オキソ-1-チアゾリジン-3-イル]-エチ

ル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-(2-フルオロ-ペンジル)-2-(4-ヒドロキシ-ペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペンジル-2-(3S, 4S)-ジヒドロキシ-ビロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペンジル-2-(3-ヒドロキシミノ-アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1S)-ペンジル-2-(4-ヒドロキシミノ-ビロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド；5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 [(1-ペンジル-2-(3-ヒドロキシ-ビロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミドが存在する。

【0018】式IAで表されるとりわけ好ましい化合物の上記群のうちには、R<sub>12</sub>が、Hであり；R<sub>15</sub>が、チアゾリジン-3-イル；1-オキソ-チアゾリジン-3-イル；1, 1-ジオキソ-チアゾリジン-3-イルまたはオキサゾリジン-3-イルであるか、または、前記R<sub>15</sub>置換基が、所望により、カルボキシン；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル；ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルで、独立に、一一または二-置換されているか；または、R<sub>16</sub>が、一一または二-置換されたビロリジン-1-イル；前記置換基が、カルボキシン；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；アミノ；アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたはモノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノであり；R<sub>15</sub>環が、所望により、さらに、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルで、独立に、二-置換されている；特に好ましい化合物群が存在する。

【0019】すぐ上の化合物群のうちの好ましい化合物は、

a. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>16</sub>が、c i s -3, 4-ジヒドロキシ-ビロリジン-1-イルである；

b. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>16</sub>が、(3S, 4S)-ジヒドロキシ-ビロリジン-1-イルである；

c. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>16</sub>が、1, 1-ジオキソ-チアゾリジン-3-イルである；

d. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>15</sub>が、チアゾリジン-3-イルである；および、

e. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>15</sub>が、1-オキソーチアゾリジン-3-イルである；化合物である。

【0020】式IAで表されるとりわけ好ましい化合物の上記群のうちには、R<sub>15</sub>が、フェニルメチル；チエン-2-もしくは-3-イルメチルであり；前記R<sub>15</sub>環が、所望により、フッ素で-または二-置換されており；R<sub>15</sub>が、チアゾリジン-3-イル；1-オキソーチアゾリジン-3-イル；1, 1-ジオキソーチアゾリジン-3-イルまたはオキサゾリジン-3-イルであるか、または、前記R<sub>15</sub>置換基が、所望により、カルボキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシカルボニル；ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル；アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル；または、モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルで、独立に、-または二-置換されているか；または、R<sub>15</sub>は-もしくは二-置換されたアゼチジン-1-イルまたは-もしくは二-置換されたピロリジン-1-イルまたは-もしくは二-置換されたビペリジン-1-イルであり；前記置換基が、独立に、カルボキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシカルボニル；ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル；アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル；モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアミノ；ヒドロキシ；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ；アミノ；モノ-N-もしくは、ジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)オキソ；ヒドロキシミノまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシミノであり；R<sub>15</sub>環は、所望により、さらに、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルで、独立に、-または二-置換されている；特に好ましい化合物のもう1つの群が存在する。

【0021】式IAで表される特に好ましい化合物のすぐ上の群のうちの好ましい化合物は、

a. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、4-フルオロベンジルであり；R<sub>15</sub>が、4-ヒドロキシビペリジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；

b. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、ベンジルであり；R<sub>15</sub>が、3-ヒドロキシビペリジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；

c. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、ベンジルであり；R<sub>15</sub>が、c i s-3, 4-ジヒドロキシビペリジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；

d. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、ベンジルであり；R<sub>15</sub>が、3-ヒドロキシミノビペリジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；

e. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、フルオロベンジルであり；R<sub>15</sub>が、4-ヒドロキシビペリジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；

f. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、ベンジルであり；R<sub>15</sub>が、(3S, 4S)-ジヒドロキシビペリジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；

g. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、ベンジルであり；R<sub>15</sub>が、3-ヒドロキシアセチジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；

h. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、ベンジルであり；R<sub>15</sub>が、3-ヒドロキシミノアセチジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；および、

i. R<sub>1</sub>が、5-クロロであり；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が、Hであり；R<sub>12</sub>が、ベンジルであり；R<sub>15</sub>が、4-ヒドロキシミノビペリジン-1-イルであり；炭素(a)の立体化学が、(S)である；化合物である。

【0022】式IまたはIAで表されるグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、以下に挙げるような細菌性感染症および原生動物感染症ならびに病気を処置するために使用される：肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、ヘモフィラス・インフルエンザ(*Haemophilus influenzae*)、モラキセリア・カタラリス(*Moraxella catarrhalis*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)またはベブトストレプトコッカス・エスピービー(*Peptostreptococcus spp.*)による感染に関連する肺炎、中耳炎、洞炎(*sinusitis*)、気管支炎疾患；扁桃炎；および、乳様突起炎；化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、群CおよびG・ストレプトコッキー(*Croup C and G streptococci*)、クロストリジウム・ジフテリア(*Clostridium difficile*)またはアクチノバシラス・ヘモリチカム(*Actinobacillus haemolyticum*)による感染に関連する咽頭炎、リウマチ熱および糸球体腎炎；肺炎菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、レギオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、ヘモフィラス・インフルエンザ(*Haemophilus influenzae*)またはクラミジア・ニューモニエ(*Chlamydia pneumoniae*)による感染に関連する気道感染症；黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、コアギュラーゼ陽性ブドウ球菌((coagu-

lase-positive staphylococci) [すなわち、エス・エピダーミディス (*S. epidermidis*)、エス・ヘモリチカス (*S. hemolyticus*)等]、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカル群C-F (*Streptococcal groups C-F*) (微小コロニーストレトコッキー)、ビリダンス・ストレプトコッキー (*Viridans streptococci*)、コリネバクテリウム・ミヌシマム (*Corynebacterium minutissimum*)、クロストリジウム・エスピーピー (*Clostridium spp.*) またはバルトネラ・ヘンセラア (*Bartonella henselae*) による感染に関連する合併症のない皮膚および柔軟組織感染症; 腹痛および骨髓炎; および、出産熱; スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) またはエンテロコッカス・エスピーピー (*Enterococcus spp.*) による感染に関連する合併症のない急性尿道感染症; 尿道炎および子宮頸管炎; および、クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、軟性下病菌 (*Haemophilus ducreyi*)、トレボネマ・パリダム (*Treponema pallidum*)、ウレプラズマ・ウレアルチカム (*Ureaplasma urealyticum*) または淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染に関連するセックスにより伝染される病気; 黄色ブドウ球菌 (食中毒および毒性ショック症候群) または群A、BおよびC ストレプトコッキー (*Group A, B, and C streptococci*) による感染に関連する毒性疾患; ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) による感染に関連する潰瘍; ボレリア・レキレンチス (*Borrelia recurrentis*) による感染に関連する全身性熱性症候群; ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*) による感染に関連するライム病; クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*)、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*)、化膿球菌 (*S. pyogenes*) またはエイチ・インフルエンザによる感染に関連する結膜炎、角膜炎および涙嚢炎; 鳥型結核菌 (*Mycobacterium avium*) またはマイコバクテリウム・イントラセルラー (*Mycobacterium intracellulare*) による感染に関連する播種性的鳥型結核菌合併 (MAC 病); カンピロバクタージェジュニ (*Campylobacter jejuni*) による感染に関連する胃腸炎; クリプトスパロジウム・エスピーピー (*Cryptosporidium spp.*) による感染に関連する腸内原生動物; ビリダンス・ストレプトコッキー (*Viridans streptococci*) による感染に関連する歯牙感染症; ボルデテラ・ペルツシス (*Bordetella pertussis*) による感染に関連する持続性の咳; クロストリジウム・ペルフリンゲンス (*Clostridium perfringens*) またはバクテリオイデス・エスピーピー (*Bacteroides spp.*) による感染に関連するガス壊疽; ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、クラミジア・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) または肺炎菌 (*Mycoplasma pneumoniae*) による感染に関連するアテローム性動脈硬化症; 志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*) による感染に関連する赤痢; ならびに、腸毒性イーコリ (*Enterotoxigenic E. coli*) または結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) による感染の症候群。動物において治療または予防することのできるこののような感染症に関連する細菌性感染症および原生動物感染症および病気としては、以下のものが挙げられる: パストレラ・ヘアモリチキス (*Pasteurella haemolyticus*)、ピー・マルトシダー (*P. multocida*)、マイコプラズマ・ボビス (*Mycoplasma bovis*) またはボルデテラ・エスピーピー (*Bordetella spp.*) による感染に関連するウシ呼吸疾患; *E. coli* または原生動物 [すなわち、コシディア (*coccidia*)、クリプトスパロジア (*Cryptosporidia*) 等] による感染に関連するウシ腸疾患; 黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus*)、ストレプト・ウベリス (*S. uberis*)、ストレプト・アガラクチエ (*S. agalactiae*)、ストレプト・ジスガラクチア (*S. dysgalactiae*)、クレブシエラ・エスピーピー (*Klebsiella spp.*)、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*) またはエンテロコッカス・エスピーピー (*Enterococcus spp.*) による感染に関連する乳牛乳腺炎; アクチノバクテラス・プロイロニュー・モニエ (*Actinobacillus pneumoniae*)、ピー・マルトシディア (*P. multocida*) またはマイコプラズマ・エスピーピー (*Mycoplasma spp.*) による感染に関連するブタ呼呼吸疾患; *E. coli*、ローソニア・イントラセリラリス (*Lawsonia intracellularis*)、サルモネラ (*Salmonella*) またはセルブリナ・ヒオディセンテリア (*Serpulina h*

y o d y s e n t e r i a e) による感染に関連するブタ腸疾患；フソバクテリウム・エスピーピー (*Fusobacterium spp.*) による感染に関連するウシ蹄病；*E. coli* による感染に関連するウシ子宫炎；フソバクテリウム・ネクロフォルム (*Fusobacterium necrophorum*) またはバクテロイデス・ノドス (*Bacteroides nodosus*) による感染に関連するウシの毛でおおわれたい毛 (*cow hairy warts*)；牛モラセラ菌 (*Moraxella bovis*) による感染に関連するウシ伝染性急性結膜炎；原生動物 [すなわち、ネオスポリウム (*neosporium*)] による感染に関連するウシ未熟流産；*E. coli* による感染に関連する犬および猫における尿道感染症；表皮ブドウ球菌 (*Staph. epidermidis*)、*Staph. intermedius*、コアギュラーゼ・ネグ・スタフ (*c o a g u l a s e n e g . S t a p h .*) またはピーハルトシダ (*P. multocida*) による感染に関連する犬および猫における皮膚および柔軟組織感染症；および、アルカリゲネス・エスピーピー (*Alcaligenes spp.*)、バクテロイデス・エスピーピー (*Bacteroides spp.*)、クロストリジウム・エスピーピー (*Clostridium spp.*)、エンテロバクター・エスピーピー (*Enterobacter spp.*)、オイバクテリウム (*Eu bacterium*)、ペプトストレプトコッカス (*P e p t o s t r e p t o c o c c u s*)、ポルフィロモナス (*Porphyromonas*) またはプレボテラ (*Prevotella*) による感染に関連する犬および猫における歯および口の感染症。本発明は、また、菌血症、腎膜炎、胸膜炎、マラリア、眼オンコセルカ症、トキソプラスマ症および心内膜炎の処置をも包含する。本発明の方法に従い治療または予防のことのできるような感染に関連するその他の細菌性感染症および原生動物性感染症ならびに病気については、J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26th Edition (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996) を参照する。

【0023】1つの実施態様において、本発明に従い処置される感染症は、エネルギーおよび／または炭素供給源として、グリコーゲン；または、グリコーゲンの分解により生ずるグルコースを必要とする生物によって媒介される。

【0024】もう1つの実施態様において、グリコーゲンホスホリーゼ阻害剤は、感染症に伴う、例えば、長期間の合併症を含め、合併症を軽減するのに十分なほど、感染症を軽減するかまたは排除する量投与される。

これら合併症としては、ぜん息および脳血管症が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0025】1つの実施例において、本発明は、細菌性感染症を処置するための医薬組成物であって、前記感染症を処置するために有効な量の式IまたはIAで表示された化合物を薬学的に許容可能な担体と組合せて含む医薬組成物に係る。

【0026】もう1つの実施態様において、クラミジニアニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) 感染症を処置するために、グリコーゲンホスホリーゼ阻害剤が投与される。

【0027】本明細書で参考とする全ての特許、特許公報および参考文献は、ここで、参考することによって本明細書に組み込む。本明細書における個々の化合物を参考することは、これら化合物の薬学的に許容可能なアミオン性またはカチオン性顕およびプロドラッグも、また、使用しうることを意味することを理解すべきである。

【0028】本明細書に記載するグリコーゲンホスホリーゼ阻害剤を製造するための方法は、米国特許No. 5, 952, 322において、および、WO 96/39384およびWO 96/39385において、詳細に記載されている。

【0029】グリコーゲンホスホリーゼ阻害剤という用語は、グリコーゲンホスホリーゼの酵素作用を略減、遮延またはなくする物質もしくは薬剤または物質および／または薬剤の組合せを称す。グリコーゲンホスホリーゼの現在公知の酵素作用は、グリコーゲン巨大分子と無機リン酸塩とのグルコースー1-ホスフェートと本来のグリコーゲン巨大分子より1つ短いグルコシルであるグリコーゲン巨大分子への可逆反応 (グリコーゲンノリシスの進行方向) を触媒することによるグリコーゲンの分解である。

【0030】本明細書で使用する“処置する (treating)”という用語は、予防的 (例えば、予防する) および軽減する処置を含む。ハロとは、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素を意味する。

【0031】アルキルとは、直鎖または分岐飽和炭化水素を意味する。このようなアルキル基の例としては (指示した長さが個々の例を包含すると仮定して)、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシルおよびイソヘキシルが挙げられる。

【0032】アルコキシとは、オキシを介して結合された直鎖または分岐飽和アルキルを意味する。このようなアルコキシの例としては (指示した長さが個々の例を包含すると仮定して)、メトキシン、エトキシン、プロポキシン、イソプロポキシン、ブトキシン、イソブトキシン、t-ブトキシン、ペントキシン、イソペントキシン、ヘキソキシンおよびイソヘキソキシンが挙げられる。

【0033】“薬学的に許容可能なアニオン性塩”という表現は、例えば、クロライド、プロマイド、ヨーダイド、サルフェート、ビサルフェート、ホスフェート、アセテート、マレエート、フマレート、オキサレート、ラクテート、タータレート、シトレート、グルコネート、メタンスルホネートおよび4-トルエンースルホネートが挙げられ、これらに限定するものではないが、このようなアニオン類を含有する非毒性アニオン性塩類を称す。

【0034】“薬学的に許容可能なカチオン性塩”という表現は、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムまたはプロトノン化されたベンゼチニン、(N, N'-ジベンジルエチレンジアミン)、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン( N-メチルグルカミン)、ベネタミン( N-ベンジルフェニチルアミン)、ビペラジンあるいはトロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール)が挙げられ、これらに限定するものではないが、このようなカチオン類を含有する非毒性カチオン性塩類を称す。

【0035】“プロドラッグ”という表現は、投与に統一、若干の化学的または生理学的プロセスを経て、インピボで薬剤を放出する薬剤前駆体である化合物を称す(例えば、生理学的pHに至らしめると、プロドラッグは、所望される薬剤形へ転化される。)。プロドラッグの例としては、開裂の際に、対応する遊離酸を放出し、式IおよびIAで表される化合物のこのような加水分解可能なエステル形成残渣は、遊離の水素が、4-9個の炭素原子を有する(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)アルカノイルオキシメチル、1-(アルカノイルオキシ)エチル；5-10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)エチル；3-6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル；4-7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル；5-8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル；3-9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル；4-10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル；3-フタリジル；4-クロトノラクトニル；γ-ブチロラクトン-4-イル；ジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル(例えば、α-ジメチルアミノエチル)；カルバモイル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル；N, N-ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルカルバモイル-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキルおよびビペリジノ、ビロリジノ-またはモルホリノ(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルによって置換されているカルボン酸置換基(例えば、R<sub>10</sub>が、カルボキシを含有する。)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0036】その他のプロドラッグの例としては、ヒド

ロキシ置換基(例えば、R<sub>5</sub>が、ヒドロキシである。)の遊離の水素が、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシメチル；1-( (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル；1-メチル-1-( (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイルオキシ)エチル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルオキシメチル；N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルアミノメチル；スクシノイル；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカノイル；α-アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルカノイル；アリールアクチルおよびα-アミノアセチル；または、α-アミノアシリルによって置換されており；前記α-アミノアシリル部分が、独立に、蛋白質に存在する天然産のL-アミノ酸；P(O)(OH)<sub>2</sub>；P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル)；またはグリコシル( 横水化物のヘミアセタールのヒドロキシの脱離により生ずる基)のいずれかである、式IまたはIAで表されるアルコールを放出する。

【0037】その他のプロドラッグの例としては、R<sub>2</sub>が、R-カルボニル；RO-カルボニル；NR'R'一カルボニルによって置換されている遊離の水素であり；RおよびR'は、各々、独立に、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル；(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル；ベンジルであるか；または、R-カルボニルは、天然のα-アミノアシリルもしくは天然のα-アミノアシリル天然のα-アミノアシリル；-C(OH)C(O)OY【ここで、Yは、H；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたはベンジル；-C(OY<sub>0</sub>)Y<sub>1</sub>【ここで、Y<sub>0</sub>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり、Y<sub>1</sub>は、( (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；カルボキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；または、モノ-N-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノアルキルである。】；-C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub>【ここで、Y<sub>2</sub>は、Hまたはメチルであり、Y<sub>3</sub>は、モノ-もしくはジ-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ；モルホリノ；ビペリジノ-1-イルまたはビロリジン-1-イルである。】である。式IまたはIAで表される誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0038】その他のプロドラッグの例としては、R<sub>3</sub>が加水分解可能な部分を有し、これが、R<sub>3</sub>が加水分解の際に遊離の水素である式IまたはIAで表される化合物を放出する式IまたはIAで表される誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。R<sub>3</sub>におけるこのような加水分解可能な部分としては、1-ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたは1-ヒドロキシ-1-フェニルメチルであり/が挙げられる。

【0039】その他のプロドラッグの例としては、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が共通の炭素であり、かくして、5員環を形成する、式IまたはIAで表される化合物のような環状構造体が挙げられる。結合炭素は、H；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルまたはフェニルで、独立に、一一または二置換されていてよい。あるいは、R<sub>3</sub>およびR<sub>5</sub>は、互いに合さって、オキサゾリ

ジン環を形成してもよく、オキサゾリジン環の数字の2の炭素は、H；(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>)シクロアルキルまたはフェニルで、独立に、—または二置換されていてもよい。

【0040】本発明に従い処置される哺乳動物としては、ヒトが挙げられるが、これに限定されるものではない。1つの実施態様において、哺乳動物は、ペット動物、例えば、犬または猫である。

【0041】当分野の化学者であれば、式IおよびIAで表されるある種の化合物は、個々の立体化学または幾何学的配置であってもよい1つ以上の原子を含むし、立体異性体および立体配置異性体を生ずる。このような原子の例は、式Iにおける(a)および(b)と標識された炭素原子；および、式IAにおける(a)と標識された炭素原子である。このような異性体およびその混合物は、全て、本発明の方法および組成物に含まれる。式IおよびIAで表される化合物の水和物も、また、含まれる。

【0042】式IおよびIAで表される化合物は、不齊炭素原子を有し、したがって、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。ジアステレオマー混合物は、それらの物理的化学的違いに基づき、それ自体公知の方法によって、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶によってそれらの個々のジアステレオマーに分割することができる。エナンチオマーは、適当な光学活性化合物（例えば、アルコール）と反応させ、ジアステレオマーを分割し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーへと転化する（例えば、加水分解する）ことによって、そのエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物へと転化させることにより分割することができる。ジアステレオマー、エナンチオマーおよびそれらの混合物を含め、このような異性体は、全て、本発明の方法および組成物の一端と考えられる。式IおよびIAで表される化合物のいずれかの互変異性体の使用も、また、本発明によって含まれる。

【0043】本発明で使用される多くの化合物は、生理学的条件でイオン化可能ではないが、本発明で使用される若干の化合物は、生理学的条件でイオン化可能である。かくして、例えば、本発明で使用される若干の化合物は、酸性であり、これらは、薬学的に許容可能なカチオンと塩を形成する。このような塩類は、全て、本発明の方法および組成物の範囲内であり、これらは、慣用的な方法によって製造することができる。例えば、これらは、酸性体および塩基性体を、通常、化学量論比で、水性、非水性または一部水性媒体中で、適当に、単に接触させるだけで製造することができる。塩類は、濾過によるか、非溶剤で沈殿させ、統いて、濾過することによるか、溶剤を蒸発させることによるか、または、水溶液の場合には、凍結乾燥法によって、適当に回収することができる。

【0044】また、本発明で使用される若干の化合物は、塩基性であり、これらは、薬学的に許容可能なアニオンと塩を形成する。このような塩類は、全て、本発明の方法および組成物の範囲内にあり、これらは、慣用的な方法によって製造することができる。例えば、これらは、酸性体および塩基性体を、通常、化学量論比で、水性、非水性または一部水性媒体中で、適当に、単に接触させるだけで製造することができる。塩類は、濾過によるか、非溶剤で沈殿させ、統いて、濾過することによるか、溶剤を蒸発させることによるか、または、水溶液の場合には、凍結乾燥法によって、適当に回収することができる。

【0045】また、式IまたはIAで表される化合物のいずれかの水和物または溶媒和物の使用も、また、本発明の範囲内に入る。グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、当業者であれば、標準検定に従い容易に決定される。

【0046】グリコーゲンホスホリラーゼを得る方法；および、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害を測定するための検定を以下に記載する。その他のグリコーゲンホスホリラーゼ源およびグリコーゲンホスホリラーゼ阻害検定も、また、当分野で公知である。例えば、米国特許5,882,885のグリコーゲンホスホリラーゼもまた使用することができる。

【0047】病原体からグリコーゲンホスホリラーゼを精製、発現および検定する方法

細菌またはその他の病原体からグリコーゲンホスホリラーゼをクローニングおよび発現するための方法および方策は、分子生物学の分野で公知である。概して、プライマーは、所望されるグリコーゲンホスホリラーゼを包含するように設計される。所望されるグリコーゲンホスホリラーゼを含有する個々のPCR生成物は、増幅され、精製され、適当なプラスミドに挿入されて、調節促進剤（例えば、trpまたはlac）の制御下E. coli 中で異種の蛋白質を発現させる。精製を簡単にするために、宿主細胞は、好ましくは、pHOA、グリコーゲンホスホリラーゼの検定を妨害することが公知である内因性のホスホリラーゼを欠くものが使用される。酵素の精製は、Seok, et al., (Seok, et al., 1997, J. Biol. Chem. 272: 26511-26521) の方法によるか、または、精製において補助する標識〔tags (例えば、his tagsまたは蛋白質融合体)〕を使用することによって達成される。種々の細菌からのグリコーゲンホスホリラーゼの検定は、反応条件の最適化、統く、酵素活性の精製を必要とするかもしれない。検定は、進行方向または逆方向で実施することができる（進行方向は、グリコーゲンまたはもう1つの基質からグルコース-1-ホスフェートの生産をモニターし；逆反応は、無機リン酸塩の放出をモニターすることによってグルコース-

1-ホスフェートからのグリコーゲンの生成を測定する。)

一般的な抗細菌活性について化合物の活性を評価するためには、当業者であれば、National Committee for Clinical Laboratory Standards (Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically-4<sup>th</sup> Edition; Approved Standard. NCCLS document M7-A4 (ISBN 1-56236-309-4) 1997; Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria-3<sup>rd</sup> Edition; Approved Standards. NCCLS document M11-A3 (ISBN 1-56238-210-1) 1993)により開発されたガイドラインに従うことができるであろう。細胞内病原体に対する抗細菌活性を測定するための検定法は、各生物について公表されている文献に従い変わる。幾つかの具体的な例および詳細を以下に記載する。その他の生物に対する活性を測定するための試験は、当分野公知である。

#### [0048] 烟型結核菌 (*Mycobacterium avium*) を試験するための方法

寒天培地および肉汁希釈検定は、鳥型結核菌 (*Mycobacterium avium*) 複合体のインピトロ罹患性を測定するために実施することができる (In derlied, C. B. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 31: 1697-1702)。ヒト単球で細胞内成長させつつ、*M. avium* の罹患性を測定するためには、(Bemudez, L. E., et al., により Antimicrob. Agents Chemother., 1996, 40: 546-551に記載されているようにして) 単球を入れた24穴組織培養プレートの各穴に、*M. avium*細胞を十分に分散させた懸濁液 (最終濃度～ $5 \times 10^7$ 細胞/mL) 1000 μLを加える。4時間後、マクロファージ内の*M. avium*細胞/mLのベースラインを確立するために、溶解したマクロファージ単分子層の定量的なプレートカウントを実施する。ついで、種々の濃度で、感染させた単分子層を化合物で処置し；化合物および培地は、4日間毎日補充する。4日間の処置後、培地を取り除き、氷冷滅菌水を使用して単分子層を溶解させ、統いで、ドデシル硫酸ナトリウムを含有する溶液を溶解させる。最終マクロファージライゼット懸濁液を順次希釈し、Middlebrook 7H10寒天培地上に二重にアリコート (0.1 ml) を置く。結果は、マクロ

ファージライゼット1 ml当たりのコロニー形成ユニットの平均数として報告することができ、各検定は、三重に行う。MICは、99.9%の殺生を生ずる薬剤の最も低い濃度である。

#### [0049] レギオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) を試験するための方法

96穴微量滴定トレー中、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards 1990) ガイドラインに従いMICを行う。ヒト単核細胞系統HL-60 ( $1.5 \times 10^6$ 細胞/穴) に、レギオネラ・ニューモフィラ (*L. pneumophila*) の $1.5 \times 10^7$ コロニー形成ユニットを感染させる。6時間後、4回洗浄することによって、細胞外細菌を除き、化合物を種々の濃度で加える。4時間後、トリプシン-EDTAで除き、滅菌蒸留水で細胞を低強度溶解し、統いて、順次希釈し、0.1%のα-ケトグルタレートを含む有する緩衝酵母エキス寒天培地上でプレートカウントすることによって、2重穴から細胞に付随する細菌をカウントする (Stout, J. E. et al., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 1998, 30: 37-43)。MICは、99.9%の殺生を生ずる薬剤の最も低い濃度である。

#### [0050] トキソプラズマ・ゴンジ (*Toxoplasma gondii*) を試験するための方法

ペニシリン100U、1 ml当たり1 μgのストレプトマイシンおよび10%の加熱不活性化させたT. gondii抗体-陰性胎児ウシ血清を含有するDulbeccoの改良Eagle培地 (Gibco BRL, Grand Island, NY) 中で、ヒト皮包膜維芽 (HFF) 細胞 (ATCC HS 68) を育成する。インピトロ活性をT. gondiiの細胞内再現を阻害する化合物の能力として定義し、[<sup>3</sup>H]ウラシル組込み技術によって測定する (Khan, et al., Antimicrob. Agents Chemother., 1996, 40: 1855-1859)。つまり、プロトコールは、96-穴底部平坦組織培養微量滴定プレート中、 $10^4$ 細胞/穴でHFF細胞を平板培養し、統いて、5%のCO<sub>2</sub>インキュベータ内37°Cでインキュベーションすることとなる。交換後、単分子層にタキソイトを3タキソイト/細胞の比で感染させる。4時間後、単分子層を洗浄し、種々の濃度で化合物を加え、培養物を48時間インキュベートする。細胞を採取する4時間前に、[<sup>3</sup>H]ウラシル (1 μCi/細胞) を加え、その組込みレベルを測定する。細胞採取器で細胞を収集し、その放射活性をシンチレーションカウンターでカウントする。化合物は、それらのIC<sub>50</sub>値、[<sup>3</sup>H]ウラシル組込み擣取および組込みの50

%を阻害する濃度によって比較する。

【0051】クラモジア・ニューモニエ (*Chlamydia Pneumoniae*)に対する活性を試験するための方法を、以下、例において記載する。

哺乳動物原からのグリコーゲンホスホリラーゼ

グリコーゲンホスホリラーゼが活性化された“a”状態（グリコーゲンホスホリラーゼa、または、略して、GPaと称す。）にあり、ここでは、ヒト肝臓グリコーゲンホスホリラーゼa (HLGPa)、ヒト筋肉グリコーゲンホスホリラーゼa (HMGPa) およびヒト脳グリコーゲンホスホリラーゼa (HBGPa) と称するが、ヒト源からの3つの異なる精製されたグリコーゲンホスホリラーゼ(GP)アイソエンザイムは、以下の方法によって得ることができる。

#### 【0052】発現および発酵

HLCPおよびHMGcDNAは、*E. coli*菌株XL-1ブルー (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA) 中のプラスミドpKK233-2 (Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, New Jersey) から発現される。この菌株をLB培地 (10 gのトリプトファン、5 gの酵母エキス、5 gのNaCl、および、1 mlの1NのNaOH /リットルからなる。) プラス100 mg/Lのアンピシリン、100 mg/Lのビリドキシンおよび600 mg/LのMnCl<sub>2</sub>に接種し、37 °Cで細胞密度OD<sub>550</sub> = 1.0に成育させる。この点で、細胞は、1 mMのイソプロピル-1-チオ-β-D-ガラクトシド(IPTG)で誘発される。誘発後3時間で、遠心分離により細胞を採取し、精製が必要とされるまで、細胞ベレットを-70 °Cで凍結する。

【0053】HBGP cDNAは、数種の方法、例えば、Crerar, et al., (J. Biol. Chem. 270: 13748-13756) によって記載されている方法によって発現させることができ

る。HBGPの発現についてCrerar, et al. によって記載されている方法は、以下の通りである：HBGP cDNAは、*E. coli*菌株25A6中のプラスミドpTACTACから発現させることができ。LB培地 (10 gのトリプトファン、5 gの酵母エキス、5 gのNaCl、および、1 mlの1NのNaOH /リットルからなる。) プラス50 mg/Lのアンピシリンに菌株を接種し、一晩成育させ、ついで、新たなLB培地プラス50 mg/Lのアンピシリンに再懸濁させ、250 μMのイソプロピル-1-チオ-β-D-ガラクトシド(IPTG)、0.5 mMのビリドキシンおよび3 mM mg/Lを含有するLB/ampの40 X体積に再接種し、22 °Cで48-50時間成育させる。ついで、遠心分離により細胞を採取することができ、精製が必要とされるまで、細胞ベレットを-70 °Cで凍結する。

【0054】HLGP cDNAは、Sf9細胞にBaculoGold Linear Viral DNA (Pharmingen, San Diego, CA) とともに共感染されたプラスミドpBlueBac 1.1 (Invitrogen Corp., San Diego, CA) から発現される。組換ウイルスは、統一して、ブラークー精製される。蛋白質を製造するために、血清を含まない培地で成育されたSf9細胞は、0.5的moiで、および、2 × 10<sup>6</sup>細胞/m<sup>2</sup>の細胞密度で感染させられる。27 °Cで72時間成育後、細胞は、遠心分離され、精製が必要とされるまで、細胞ベレットを-70 °Cで凍結する。

#### 【0055】*E. coli*で発現される哺乳動物グリコーゲンホスホリラーゼの精製

上記したベレット中の*E. coli*細胞は、0.2 mMのDTT、1 mMのMgCl<sub>2</sub>、プラス、以下の表aのプロテアーゼ阻害剤：

#### 【0056】

【表1】

表a

0.7 μg/mL	ペブスタチンA
0.5 μg/mL	ロイペチチン
0.2 mM	フェニルメチルスルホニルフルオライド (PMSF); および、
0.5 mM	EDTA

を、200 μg/mLのリブロームおよび3 μg/mLのDNAアーゼで前処理し、統いて、Bransons Model 450 超音波細胞破壊器(Branson Sonics Power Co., Danbury CT)を使用して250 mLバッヂ氷上で5×1.5分間超音波処理することにより溶解させて含む2.5 mMのβ-グリセロフスフェート(pH7)中に再懸濁される。ついで、35, 000 × gで1時間遠心分離し、統いて、0.45ミクリオンのフィルターを介して滤過することにより、*E. coli*細胞溶解物を透明とする。細胞溶解物の溶解画分中のGP (合計蛋白質の1%

木満であると評価される)は、(以下のGPa活性検定部分に記載するように) 酵素活性をモニターすることによって、以下に詳述する一連のクロマトグラフィー工程から精製される。

#### 【0057】固定化された金属アフィニティクロマトグラフィー (IMAC)

本工程は、Luong et al. (Luong et al. Journal of Chromatography (1992) 584, 77-84) の方法に基づく。細胞溶解物の濾過した溶解画分500 mL (元の細胞ベレットのはば160-250 gから調製

される)を、IMACキレーティングセファロース(Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey)の5.0 mMのCuCl<sub>2</sub>および2.5 mMのβ-アグリセロホスフェート、2.5 mMのNaClおよび1 mMのイミダゾールをpH 7の平衡緩衝液で調整した130 mLカラムに負荷する。A<sub>280</sub>がベースラインに戻るまで、平衡緩衝液でカラムを洗浄する。ついで、結合されたGPおよびその他の結合された蛋白質を除去するために、1.00 mMのイミダゾールを含有する同緩衝液でカラムから試料を溶離させる。GP活性を含有する両分をブルーし(ほぼ6.00 mL)、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、D,L-ジチオスレイトール(DTT)、フェニルメチルスルホニルフルオライド(PMSF)、ロイペプチオンおよびペプチダンAを加えて、0.3 mM、0.2 mM、0.2 mM、0.5 μg/mLおよび0.7 μg/mL濃度を、それぞれ、達成する。2.5 mMのTris塩酸塩(pH 7.3)、3 mMのDTT緩衝液(緩衝液A)で平衡としたSephadex G-25カラム(Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri)上で前記ブルーしたGPを脱塩してイミダゾールを除き、第2のクロマトグラフィー工程まで、氷上で貯蔵する。

#### 【0058】5'-AMP-セファロースクロマトグラフィー

脱塩されブルーされたGP試料(ほぼ6.00 mL)は、次に、緩衝液A(上記参照)で平衡とされている70 mLの5'-AMP Sepharose(Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey)と

を、3 μg/mLのDNAアセチル化前処理し、統一、Branson Model 450 超音波細胞破壊器(Branson Sonic Power Co., Danbury CT)を使用してバッヂ内氷上で3 × 1分間超音波処理することにより溶解させて含む2.5 mMのβ-アグリセロホスフェート(pH 7)中に再懸滴される。ついで、35,000 × gで1時間遠心分離し、統一して、0.45ミクロンのフィルターを介して通過することにより、Sf9細胞溶解物を透明とする。溶解物の溶解画分中のGP(合計蛋白質の1.5%であると評価される)は、(以下のGPa活性検定部に記載するように)酵素活性をモニターすることによって、以下に詳述する一連のクロマトグラフィー工程から精製される。

#### 【0062】固定化された金属アフィニティクロマトグ

混合される。混合物を22°Cで1時間緩やかに攪拌し、ついで、カラムに充填し、A<sub>280</sub>がベースラインに戻るまで、緩衝液Aで洗浄する。2.5 mMのTris-塩酸塩、0.2 mMのDTTおよび1 mMのアデノシン5'-モノホスフェート(AMP)で、pH 7.3(緩衝液B)において、カラムからGPおよびその他の蛋白質を溶離する。GP-含有両分をブルーし、統一して、酵素(以下に記載)活性を測定し、デシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動、統一して、銀染色(2D-silver stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan)により、M<sub>r</sub>をほぼ97 kDaのGP蛋白質バンドに観察化することによって同定し、ついで、ブルーする。ブルーされたGPは、2.5 mMのβ-アグリセロホスフェート、0.2 mMのDTT、0.3 mMのEDTA、2.00 mMのNaCl、pH 7.0緩衝液(緩衝液C)に透析し、使用するまで氷上で貯蔵する。

**【0059】GP酵素の使用に先立ち、酵素は、E.coli菌株XL-1ブルー(GPbと称す)(Stratagene Cloning Systems La Jolla, California)で発現される不活性形から、以下のGPの活性化部分に記載する方法により、活性形(GPaと称す)へと転化される。**

#### 【0060】Sf9細胞中で発現されたグリコーゲンホスホリラーゼの精製

上記記載したペレット中のSf9細胞は、0.2 mMのDTT、1 mMのMgCl<sub>2</sub>、プラス、以下の表bのプロテアーゼ阻害剤:

#### 【0061】

【表2】

表2	
0.7 μg/mL	ペプチダンA
0.5 μg/mL	ロイペプチダン
0.2 mM	フェニルメチルスルホニルフルオライド(PMSF); および、
0.5 mM	EDTA

#### フラー(1MAC)

固定化された金属アフィニティクロマトグラフィーは、上記部分に記載したようにして行う。ブルーし、脱塩したGPは、ついで、さらに処理されるまで、氷上で貯蔵される。

#### 【0063】GPの活性化

さらなるクロマトグラフィーの前に、Sf9細胞に発現された不活性酵素(GPbと称す)の両分を、以下のGPの活性化に記載する方法によって活性形へと転化する。

#### 【0064】アニオン交換クロマトグラフィー

固定化されたホスホリラーゼキナーゼと反応させることによる1MAC精製GPbのGP-aへの活性化に統一、ブルーしたGPa両分を、0.5 mMのDTT、0.2 mMのEDTA、1.0 mMのフェニルメチルスルホニ

ルフルオライド (PMSF)、1. 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のロイペプトンおよび1. 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のペプチダイン A を含有する 2.5 mM の Tris 塩酸塩、pH 7. 5 に対して透析する。ついで、Mono Q Anion Exchange Chromatography カラム (Pharmacia Biotech Inc., Piscataway, New Jersey) 上に試料を負荷する。A<sub>280</sub> がベースラインに戻るまで、カラムを平衡緩衝液で洗浄する。ついで、カラムから、0-0.25 M の NaCl 線形勾配で試料を溶離して、結合された GP およびその他の結合された蛋白質を取り出す。A<sub>280</sub> におけるピーク蛋白質吸光度について溶離液をモニターすることにより検出すると、GP に含有画分は、0.1-0.2 M の NaCl 範囲で溶離する。ついで、デシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE)、統いて、銀染色 (2D-silver stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan) により、M<sub>r</sub> をほぼ 97 kDa の GP 蛋白質バンドに視覚化することによって同定し、ついで、ブールする。ブールした GP は、2.5 mM の BES、1.0 mM の DTT、0.5 mM の EDTA、5 mM の NaCl、pH 6.8 緩衝液へと透析し、使用するまで、氷上に貯蔵する。

#### 【0065】GP 酶活性の測定

GP の活性化: GP b の GP a への転化  
GP 酶活性の測定前に、酵素は、E. coli 菌株 X L-1 ブルー (GP b と称す) (Stratagene Cloning Systems La Jolla, California) 中で発現された不活性形から、以下のように、ホスホリラーゼキナーゼを使用する GP のホスホリル化によって活性形 (GP a と称す) へと転化される。Sf 9 細胞中で発現された不活性酵素 (GP b と称す) の画分も、また、以下の場合により、活性形 (GP a と称す) へと転化される。

【0066】固定化されたホスホリラーゼキナーゼとの GP 反応  
製造者の指示書に従い、ホスホリラーゼキナーゼ (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) を Affi-Gel 10 (Biorad Corp., Melville, NY) に固定化する。つまり、ホスホリラーゼキナーゼ酵素 (1.0 mg) は、1.0 mM の HEPES および 8.0 mM の CaCl<sub>2</sub> の 2.5 mL 中、pH 7.4 で 4°C で 4 時間洗浄した Affi-Gel 1 ピース (1 mL) でインキュベートする。ついで、5.0 mM の HEPES および 1 M のグリシンメチルエーステルでブロッキングする前に、pH 8.0 で 1 時間室温で同緩衝液で Affi-Gel 1 ピースを 1 回洗浄する。ブロッキング緩衝液を除去

し、5.0 mM の HEPES (pH 7.4)、1 mM の  $\beta$ -メルカプトエタノールおよび 0.2% の Na<sub>3</sub>N<sub>3</sub> で貯蔵のために置換する。使用する前に、GP b を GP a へと転化するため、2.5 mM の  $\beta$ -グリセロホスフェート、0.3 mM の DTT および 0.3 mM の EDTA、pH 7.8 からなるキナーゼ反応を実施するために使用される緩衝液 (キナーゼ検定緩衝液) 中で洗浄することによって、Affi-Gel 固定化ホスホリラーゼキナーゼビーズを平衡とする。

【0067】上記 (E. coli から) 5'-AMP-セフアロースクロマトグラフィーから得られる一部精製された不活性 GP b；または、上記 (Sf 9 細胞から) IMAC から得られる GP a と GP b と混合物をキナーゼ検定緩衝液で、1:10 に希釈し、ついで、Affi-Gel 1 ピース上に固定化された前述のホスホリラーゼキナーゼ酵素と混合する。Na<sub>3</sub>N<sub>3</sub> を 5 mM および MgCl<sub>2</sub> 6 mM に加える。生ずる混合物を 2.5°C で 30-60 分間緩やかに混合する。ビーズから試料を取り出し、3.3 mM の AMP の存在および不在における GP 酶活性を測定することによって、GP a への転化による GP b のパーセント活性化を評価する。ついで、GP a 酶活性 (AMP-独立) による合計 GP 酶活性のパーセントを以下のようにして計算する：  
(HLGP 活性 - AMP) / (HLGP 活性 + AMP) × 100

あるいは、GP b の GP a への転化は、GP b の GP a への転化に従い表される電気泳動移動度におけるシフトに基づく等電点電気泳動によりモノマーすることができる。プレキャストゲル [precast gels (PI 范囲 4-6.5)] および製造者の推奨する方法を使用する Pharmacia Plastic Gel System (Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, New Jersey) を利用する等電点電気泳動 (IEF) により、GP 試料を分析する。ついで、分割された GP a および GP b バンドを銀染色 (2D-silver stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan) によりゲル上に視覚化する。GP a および GP b の同定は、実験試料として同一ゲル上で平行して試験される E. coli 誘導 GP a および GP b 標準に対して比較することによりなされる。

#### 【0068】GP a 活性検定

グリコーゲンホスホリラーゼの活性化された形 (GP a) に及ぼす SI または IA で表される化合物の効果は、2つの方法のうちの 1つによって測定することができます；グリコーゲンホスホリラーゼ活性は、グリコーゲンからのグルコース-1-ホスフェートの生産をモニタ一することによる進行方向において測定するか、または、逆反応に従い、無機ホスフェートの放出によるグル

コースー1-ホスフェートからのグリコーゲン合成を測定することによる。反応は、全て、96穴微量プレート中で3重に試験し、反応生成物の形成による吸光度の変化を、Titer tech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co.

Hunstville, Alabama) に接続されたMCC/340 MKII Elisa Reader (Lab Systems, Finland) において以下に記載する波長で測定する。

【0069】進行方向におけるGPa酵素活性を測定するために、グリコーゲンからのグルコースー1-ホスフェートの生産は、以下のように改良されたPescce et al. (Pescce, M. A., Bodourian, S. H., Harris, R. C. and Nicholson, J. F. (1977) Clinical Chemistry 23, 1711-1717) の多酵素カップルさせた一般的な方法によってモニターされる：1-1000 μgのGPa、10ユニットのホスホグルコミターゼおよび15ユニットのグルコースー6-ホスフェートデヒドロゲナーム (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) を緩衝液A(以降に記載する)の1mLに希釈する。緩衝液Aは、pH 7.2であり、50mMのHEPES、100mMのKCl、2.5mMのエチレングリコール四酢酸(EGTA)、2.5mMのMgCl<sub>2</sub>、3.5mMのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>および0.5mMのジチオオキシレイトールを含有する。0.47mg/mLのグリコーゲン、9.4mMのグルコース、0.63mMのニコチンアミドアデニジスクレオチドホスフェートの酸化された形(NADPH+)を含有する80 μLの緩衝液Aに、このスタッフ(stock)の20 μLを加える。試験される化合物は、酵素の添加前に、1.4%のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液5 μLとして加えられる。阻害剤が存在しない場合のGPa酵素活性の基本的な速度は、1.4%DMSOの5 μLを加えることによって測定され、GPa酵素活性の完全に阻害された速度は、陽性コントロール試験物質、カフェイン50mMの20 μLを加えることにより得られる。反応は、室温で、酸化されたNADPH+の還元されたNADPHへの転化を340 nmで測定することによって続けられる。

【0070】逆方向におけるGPa酵素活性を測定するためには、グルコースー1-ホスフェートのグリコーゲンプラス無機ホスフェートの転化が、以下のように改良

されたEngers et al. (Engers, H. D., Shechosky, S. and Madsen, N. B. (1970) Can. J. Biochem. 48, 746-754) によつて記載された一般的な方法によって測定される：1-1000 μgのGPaを緩衝液B(以降に記載する)の1mLに希釈する。緩衝液Bは、pH 7.2であり、50mMのHEPES、100mMのKCl、2.5mMのMgCl<sub>2</sub>および0.5mMのジチオオキシレイトールを含有する。1.25mg/mLのグリコーゲン、9.4mMのグルコースおよび0.63mMのグルコースー1-ホスフェートを含む緩衝液Bの80 μLに、このスタッフ20 μLを加える。試験する化合物を酵素の添加前に、1.4%DMSO溶液5 μLとして加える。添加される阻害剤の存在なしでのGPa酵素活性の基本的速度は、1.4%DMSO5 μLを加えることによって測定し、GPa酵素活性の完全に阻害された速度は、50mMのカフェイン20 μLを加えることによって得られる。この混合物を室温で1時間インキュベートし、グルコースー1-ホスフェートから放出される無機ホスフェートを、以下のように改良されたLanzetta et al. (Lanzetta, P. A., Alvarez, L. J., Reinach, P. S. and Candia, O. A. (1979) Anal. Biochem. 100, 95-97) の一般法によって測定する：10mg/mLのアンモニウムモリブデート、0.38mg/mLのマラカイトグリーンの1N HClの150 μLを酵素ミックスの1000 μLに加える。室温で20分間インキュベーション後、吸光度を620 nmで測定する。

【0071】上記検定は、また、種々の病原体源から誘導されるグリコーゲンホスホリラーゼの活性を評価するためにも使用することができる。必要とされる検定の適合は容易に達成される。

【0072】試験化合物によるGPA酵素活性のインビット阻害についてのIC<sub>50</sub>値(50%阻害に必要とされる試験化合物の濃度)を測定することが可能な試験化合物の濃度範囲で、上記検定を行った。

【0073】ヒト肝臓およびヒト筋肉グリコーゲンホスホリラーゼaアイソフォームに及ぼす本発明で使用される化合物の阻害効果を、以下、表1に示す。

【0074】

【表3】

表1

化合物名	H G P a I C <sub>50</sub> nM	H M G P a I C <sub>50</sub> nM
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-2(R)-ヒドロキシ-3-((3S)-ヒドロキシビロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-アミド	64	96
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-2(R)-ヒドロキシ-3-((3S,4S)-ジヒドロキシビロリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-アミド	73	90
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-3-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-(2R)-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)-アミド	236	706
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)-アミド	69	385
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-(2R)-ヒドロキシビロリジン-1-エチル)-2-オキソ-エチル)-アミド	45	85
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル)-アミド	90	97
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-2-(c i s -3, 4-ジヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル)-アミド	142	63
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (2-オキソ-2-チアゾリジン-3-イル-エチル)-アミド	307	433
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル)-アミド	65	121

【0075】

【表4】

表1(続き)

化合物名	H G P a I C <sub>50</sub> nM	H M G P a I C <sub>50</sub> nM
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-2-(3-ヒドロキシイミノ-アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル)-アミド	65	84
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 ((1S)-ベンジル-2-((3S,4S)-ジヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル)-アミド	137	71

概して、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、経口投与されるが、例えば、経口投与が不適切であるか、または、患者が薬剤を摂取することができない場合には、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内、皮下または膿内）も使用される。例えば、眼のようなある種の組織については、局所投与も、また、適している。

【0076】グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤は、単独；または、薬学的に許容可能な担体と組合せて、1回または多数回投与で投与することができる。適した薬学的担体としては、不活性な固体希釈剤もしくは充填剤、滅菌水溶液、オイル（例えば、ビーナツ油、マヨ油）および種々の有機溶剤が挙げられる。活性化合物と薬学的に許容可能な担体とを組合せることによって形成される医薬組成物は、ついで、種々の剤形、例えば、錠剤、粉

末、ロゼンジ、乳化剤、オイルソフトゲル、シロップ、注射可能な溶液、噴霧乾燥配合物、経皮もしくは経粘膜パッヂ、吸入可能な配合物等で容易に投与することができます。これら医薬組成物は、所望とあらば、さらなる成分、例えば、香味剤、結合剤、賦形剤等を含有してもよい。かくして、経口投与のために、種々の賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムを含有する鉱剤が、種々の崩壊剤、例えば、澱粉、メチルセルロース、アルギン酸およびある種の複合体シリケートとともに、結合剤、例えば、ポリビニルビロリドン、シックロース、ゼラチンおよびアカシアと合わせて使用することができる。さらに、滑剤、例えば、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクも、錠剤化する目的のために有用なことが多

い。同タイプの固体組成物も、また、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルとして使用することができる。このための好ましい物質としては、ラクトースもしくは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール類が挙げられる。水性懸濁液またはエリキシルが経口投与のために所望される時、その中の必須活性成分は、種々の甘味剤もしくは香料、着色物質もしくは染料、および、所望される場合には、乳化剤もしくは懸濁剤とともに、希釈剤、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびこれらの組合せと組み合わせることができる。

【0077】非経口投与のためには、活性化合物またはその薬学的に許容可能な塗をゴマ油もしくはビーナツ油、水性プロピレングリコールまたは滅菌水溶液中に含有する溶液を使用することができる。このような水性溶液は、必要とあらば、適当に緩衝化させる必要があり、最初に、液体希釈剤を十分な量またはグルコースで等張とする。これらの個々の水性溶液は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に特に適している。使用される滅菌水性媒体は、全て、当業者公知の標準技術によって容易に入手可能である。

【0078】ある一定量の活性成分で種々の医薬組成物を調製する方法は、公知であるか、または、当業者であれば、本開示に照らして明らかであろう。このような組成物を調製する方法の例については、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995) を参照する。

【0079】本発明に従い投与される医薬組成物は、概して、0. 01% - 9.5% のグリコーデンホスホリラーゼ阻害剤、好ましくは、1% - 7.0% のグリコーデンホスホリラーゼ阻害剤を含有する。とにかく、投与されるべき組成物または配合物は、感染症を処置するために有効な量のグリコーデンホスホリラーゼ阻害剤を含有する。典型的には、グリコーデンホスホリラーゼ阻害剤についての有効な投薬は、約0. 005 - 5.0 mg / kg / 日の範囲内であり、好ましくは、0. 01 - 2.5 mg / kg / 日の範囲内、最も好ましくは、0. 1 - 1.5 mg / kg / 日の範囲内である。

【0080】本発明は、式Iで表される化合物を感染症を処置するための第2の化合物と組み合わせて投与することにより感染症を治療または予防することを含む。感染症を治療するための第2の化合物は、例えば、抗生物質、例えば、アミノグリコシド、ペニシリン、β-ラクタム阻害剤；抗結核剤、セファロスボリン、カルバペネム、キノロン、マクロライド、ケトドリ、オキサゾリジノン（すなわち、リネゾリド）、ストレプトグラミン類；抗-スタブフィロコッカル剤、リンコサミン、スルアンミド；または、その他のタイプの抗生物質である。

このような抗生物質の例としては、アモキシリン、アンピシリン、ポリシリン、アジスロマイシン、アゾシリソ、アズトレナム、パカンビシリン、バシトラシン、ベネサミン、ベンザチン、ビシリン、ベンジルペニシリン、カブレオマイシン、カルベニシリン、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セフィキシム、セフィゾキシム、セフラコール、セフメタゾール、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォテタン、セフォキシム、セフトアジジム、セフトアクリソン、セフロキシム、セファレキシン、セファロシン、セファビリジン、セファラジン、クロラムペニコール、クロロテトラサイクリン、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、コリスチン、シクロセリン、ダルフォブリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシン、ドキシサイクリン、エリスロシン、エリスロマイシン、エタムブトル、エチオアミド、フォスフォマイシン、ゲンタマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、リンコマイシン、リネゾリド、メロペネム、メタサイクリン、メテシアミン、マンデルアミン、メチシリソ、メトロニダゾール、メズロシリソ、ミノサイクリン、ムビロシン、ナフシリソ、ナリキシム酸、ネオマイシン、ネチルミシン、ニトロフラントイイン、ノルフルオキサシン、ノボピオシン、オフロキサシン、オキサシリソ、オキソリソ酸、オキシリトラサイクリン、キニブリシン、パロモマイシン、ペフロキサシン、フェノキシメチルペニシリン、ビペラシン、ボリミキシンb、プロカインペニシリン、ビラジンアミド、γ-アミノサリチル酸、リファンビン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファサイシン、スルフィソキサゾール、スルバカタム、シネルシド、テリスロマイシン、スルフアジジン、スルファメチゾール、スルフアメトキサゾール、スルフアピリジン、スルフアサラジン、スルフィソキサゾール、スルフバカタム、テトラサイクリン、チエナマイシン、チカルシリソ、トブライマイシン、トリメトブリム、トリスルファビリジン類、トロバフロキシンおよびパンコマイシンが挙げられるが、これらに限られるものではない。これら化合物の投与は、周知の用量決定および化合物を使用して行うことができる。

#### 【0081】

【実施例】本発明は、以下の実施例によって例示されるが、これら実施例は、本発明の例を提供するものであり、本発明の範囲を狭くするものと理解してはならない。

#### 【0082】実施例

クラミジアニューモニエ感染症を処置するためのG P阻害剤の使用

#### 【0083】

【表5】

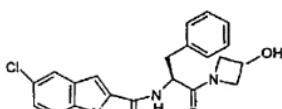
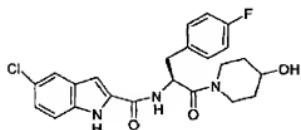
表2

化合物	プロトコール1		プロトコール2	
	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MBC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MBC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
1	12.5	25	12.5	50
2	25	25		

本実例で使用される化合物を以下に示す。

【0084】

【化3】



プロトコール1は、H9 6孔底部平坦微量滴定プレートで実施した。5%CO<sub>2</sub>中37℃で24時間インキュベートした標準培地に10<sup>6</sup>HE p-G2細胞/m1の100μLを各穴に入れた。化合物ストックは、ジメチルスルホキシド中で調製し、順次、2倍希釈液に希釈し、10μLのアリコートとして各穴に加えた。各化合物濃度を3重に検定した。基本小体〔クラミジアルストック(chlamydial stock)〕を希釈して、1mL当たり2×10<sup>4</sup>細胞含有物形成ユニット(ifu)を含ませ、90μLを各穴に加えた。感染を5%CO<sub>2</sub>中37℃で72時間進行させ、その後、細胞を固体化し、黒反応性抗-LPS抗体で染色した。蛍光(FITC)共役2次抗体の使用は、反転フルオレッセントマ

イクロスコピーにより、細胞含有物含有細胞の数を同定可能とした。最小阻害濃度(MIC)は、細胞含有物の形成を阻害する化合物の最低濃度と定義した。最小殺細菌濃度(MBC)は、新たな培地を添加することにより化合物を取り出し、培養物をさらに48時間インキュベートした後、細胞含有物の形成を防止する化合物の最低濃度と定義した。クラミジア・ニューモニエ(C. pneumoniae)およびHE p-G2細胞の成育および調製は、Kayaoglu, M. V., et al., J. Infect. Dis., 1999, 780-790に記載されている。直接フルオレッセント抗体技術を使用する細胞含有物を検出すための方法は、Byrne, G. I., et al., J. Infect. Dis., 1993, 168:415-420に存在する。

【0085】プロトコール2は、HE p-G2細胞をクラミジア・ニューモニエ(C. pneumoniae)で攻撃させた後15時間、化合物を加えた以外は、プロトコール1とほぼ同様であった。このプロトコールは、C. pneumoniae成育および複製の後方段階で妨害する化合物を識別するのを補助する。

【0086】表4に示したように、化合物1および化合物2の両方とも、HE p-G2細胞中でのC. pneumoniae成育および複製の後方段階で妨害するのに、化合物1が化合物2よりも優れていた。化合物1および化合物2のMICは、HE p-G2細胞をシクロヘキシド(1 μg/mL)で処理するプロトコールにおいて異ならなかったこともまた記載して置く。

#### フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	マークド <sup>†</sup> (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/00		A 6 1 P 31/00	
31/04		31/04	
31/10		31/10	
31/12		31/12	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/12		C 0 7 D 403/12	
413/12		413/12	
417/12		417/12	

(72)発明者 ジュディス・リー・トレッドウェイ  
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ  
ロトン, イースタン・ポイント・ロード,  
ファイザー・グローバル・リサーチ・アン  
ド・ディベロブメント